



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-241157

(43)Date of publication of application : 16.09.1997

(51)Int.Cl. A61K 31/34

// A61K 35/78

C07D307/86

(21)Application number : 08-044968

(71)Applicant : ALPS YAKUHI KOGYO KK
NANBA TSUNEO

(22)Date of filing : 01.03.1996

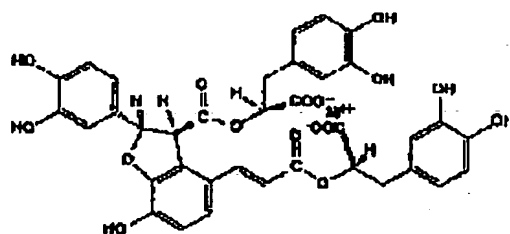
(72)Inventor : OTSUBO TETSUYA
NANBA TSUNEO
KADOTA SHIGETOSHI

(54) MEDICINAL COMPOSITION FOR PROTECTING LIVER CONTAINING LITHOSPERMATE B

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal composition for liver protection which contains lithospermate B obtained from Tannzinn (*Salviae miltiorrhizae radix*) having liver-protecting action.

SOLUTION: This medicinal composition contains lithospermate B of the formula (M^{++} is Mg^{++} , Ca^{++} or the like) as an active ingredient. The lithospermate B is obtained by extracting Tannzinn (root of *Salviae miltiorrhiza* Bunge) self-growing in mountains and fields of People's Republic of China with water or a polar solvent such as methanol under neutral conditions, concentrating, separating and purifying the extract. A pharmaceutically permissible substrate and an excipient are suitably formulated thereto to prepare preferably powder, syrup, capsules, granules, emulsion, suspension, drops and administered. The daily dose is 10-10,000mg/adult calculated as lithospermate B.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 05.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 18.10.2005

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-241157

(43) 公開日 平成9年(1997)9月16日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/34	ACS		A 61 K 31/34	ACS
// A 61 K 35/78			35/78	Q
C 07 D 307/86			C 07 D 307/86	

審査請求 未請求 請求項の数 1 OL (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平8-44968

(22) 出願日 平成8年(1996)3月1日

(71) 出願人 393031450

アルプス薬品工業株式会社

岐阜県吉城郡古川町向町2丁目10番50号

(71) 出願人 591168323

難波 恒雄

富山県富山市五福末広町2556-4 1-104

(72) 発明者 大坪 徹也

岐阜県吉城郡古川町上町145-9

(72) 発明者 難波 恒雄

富山県富山市五福末広町2556-4 1-104

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

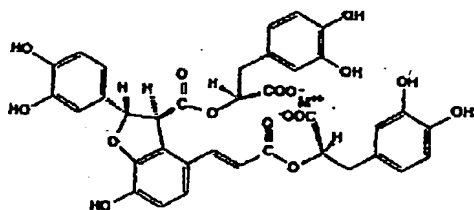
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リソスベルメートB含有肝臓保護作用医薬組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 肝臓保護作用を有する丹参中に含まれるリソスベルメートBを提供する。

【解決手段】 下記式



(式中、M⁺⁺ は例えば、Mg⁺⁺、Ca⁺⁺である。) に示すリソスベルメートBを有効成分として含む肝臓保護作用医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてリソスペルメートBを含む肝臓保護作用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、肝臓保護作用を有する丹参のリソスペルメートBに関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】肝臓は自然治癒力が強く少々の障害では表立った症状が表れないことより「沈黙の臓器」とも呼ばれ、物質代謝、血糖の調節、解毒、胆汁循環の調節、栄養素の貯蔵等、人の生命の維持に不可欠な機能を担っている。ところが近年わが国においては飲酒量の増加に伴い肝機能異常を示す患者が増えている。肝障害の病因、病態は多種多様であるが、治療薬の開発が最も求められているのは医療ニーズの高い慢性活動性肝炎であり、本疾患を標的として肝保護薬をはじめ原因療法としての抗ウイルス剤や免疫調節薬に至るまで様々な治療薬の研究開発が活発に行われている。

【0003】この様な肝疾患に対して、民間療法において、古来より小柴胡湯（柴胡・半夏・人参・ダイオウ・甘草・生姜・ウコン）、降ばい湯（陳・土・黄河車・五味子・烏梅・ダイオウ）等の生薬が「肝を清める」「肝の熱を除く」「肝の気を助ける」として用いられているが、その有効成分は明らかではない。また、肝疾患に対して、イネ科植物繊維を特定の培養液中で発酵して得られ、B型肝炎に治療効果のある多糖体についての記載（特公平6-86481号）があるのみである。慢性活動性肝炎等の治療には、その性質上長期間に渡る薬剤の投与が必要であり、副作用が問題となる。従って、ウイルス、薬物中毒、アルコール等の肝疾患の原因を問わず高い治療効果を有し、かつ長期間投与を続けても副作用の無い安全な肝疾患予防・治療薬の開発が待たれていた。

【0004】本発明者らは、種々の生薬について検討を

重ねた結果、丹参の根の中に含まれるリソスペルメートB（Lithospermate B）が肝疾患に対して顕著な障害抑制効果を有することを見出し、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】丹参(*salviae miltiorrhizae radix*)は、中国の山野に自生するシソ科の多年草

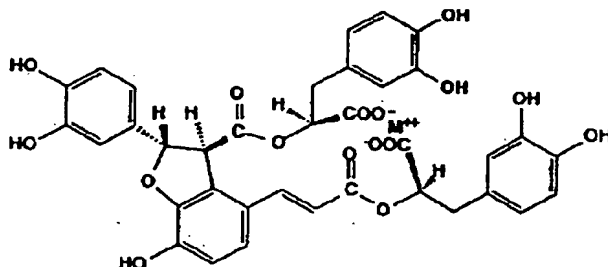
Salvia miltiorrhiza BUNGEの根である。成分はフェナントレンキノン類のタンシノンI、タンシノンIIA、タンシノンIIB、クリプトタンシノン、イソタンシノンIなどが知られている。活血、調経薬として使われてきた和漢薬であり、循環器系に対する作用の報告が多いが、抗酸化作用があることもよく知られている。酸化障害は様々な肝臓障害の一因となることから、抗酸化作用に基づく丹参の肝臓保護作用を検討した。リソスペルメートBが肝臓保護作用を有するとの報告はかつてないものである。

【0006】ラット由来の初代培養肝細胞を用いてCCl₄で肝細胞障害を誘発するin vitro実験系において、丹参水エキスは有意に培養液中のGOT濃度の上昇を抑制した。そこで、活性をモニターしながら分離精製を行い、活性成分としてカフェイン酸の四量体であるリソスペルメートBを単離した。続いてin vitroで肝保護作用を検討したところ、リソスペルメートBはラットにおけるCCl₄誘発肝障害およびマウスにおけるD-galactosamine/LPS誘発肝障害等の薬理実験により肝臓保護作用が確認された。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明で用いられる丹参はサルビア・ミルトリーザ（*Salvia miltiorrhiza* Bunge）の根またはその同属近縁植物の根であってもよい。丹参から、水や極性溶媒、あるいはそれらの混合溶媒により、中性条件下で抽出を行い、該抽出液を濃縮、分離、精製し、下記の式を有する肝臓保護作用を有するリソスペルメートBを得る。

【化1】



（式中、M⁺⁺は例えば、Mg⁺⁺、Ca⁺⁺である。）

【0008】丹参水抽出エキスの調製

まず、丹参の乾燥根（約8kg）に水（40l）を加え3時間ずつ2回加熱還流し、その加熱にて得た抽出液をろ紙ろ過後、凍結乾燥し褐色の水抽出エキス（170g）を得る。

【0009】CCl₄誘発肝細胞障害に対する丹参水抽出エキスの効果

丹参から得た水エキスのCCl₄誘発肝障害に対する効果を調べた。CCl₄肝障害モデルは簡便なため肝障害に対する効果の一次評価系として最も広範に用いられている。CCl₄は化学的（中毒性）肝障害を起こす（T.

Yokozawa et al., 生薬学雑誌 47, 229 (1993), N. Ishida et al., J. Hepatology 13, 200 (1991)). CCl_4 による肝障害機序に関しては多くの研究があるが、小胞体薬物代謝経路でトリクロロメチルラジカル (CCl_3) が生成され、これが肝細胞のタンパク質、脂質等と共有結合して機能変化を与えるとともに細胞膜にも作用して過酸化脂質 (Lipid peroxide, LPO) を産生し膜を変質させ、最終的に細胞の壊死を起こすことの説が有力である (Paul B McCay et al., J. Biological Chem., 259, 2135(1984))。

【0010】生理食塩水に溶解するか、又は0.5% C

MC水溶液に均一に懸濁した被検薬を Sprague-Dawley 系ラット (6週齢) に0、12、23時間目に3回腹腔内投与した後、24時間目に CCl_4 /olive oil 混合液 (1:1 v/v) 6 ml/kg を背部皮下注射した。病態対照群には生理食塩水、又は0.5% CMC水溶液のみを投与した後、同様に CCl_4 を注射した。肝障害の程度が最も強く現れる CCl_4 投与から24時間経過後に採血を行った。採取した血液について GOT 値を測定した。GOT 値はレフレトロンを用いて測定した。

【0011】

【表1】

CCl ₄ 誘発肝細胞障害に対する丹参水抽出エキスの効果			
群	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	GOT ^{a)} (U/L)	protection ^{b)} (%)
正常	—	24.8±10	—
対照	—	294±22	—
丹参処理	10	239±43*	20.4
	500	115±16**	66.5

結果は測定結果の平均値±標準偏差、 $n=4$ 、 $p<0.05$ および $p<0.001$ 。24時間の前培養後、培地を10mM CCl_4 と100または500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の試料を含む新しい培地に換えて1時間インキュベートした。

^{a)} CCl_4 challenge 1時間後の培地中 GOT 濃度。

^{b)} CCl_4 対照と比較した、肝細胞保護率。

【0012】表1に示した如く、正常な群の GOT 値は $24.8 \pm 10 \text{ U/L}$ に対し、 CCl_4 誘発モデルでは $294 \pm 22 \text{ U/L}$ であった。しかしながら、丹参の水エキス (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を培養液に加えたものの GOT 値はそれぞれ 239 ± 25 および $115 \pm 16 \text{ U/L}$ であった。丹参が肝細胞壊死に対して有意な保護作用有することを見出したので、次に MCI ゲルを用いて活性成分の検索を行った。

【0013】丹参水抽出エキス中の肝臓保護活性成分の検索

丹参から得た水エキス、メタノールエキスの上記の各フラクションについて CCl_4 誘発肝障害に対する効果を調べた。水エキス (170.6g) は MCI-ゲル CHP-20P カラムクロマトグラフィーに付し、水に少しずつメタノールの濃度を上げて溶出を行い、7つのフラクション (フラクション A (110.07g)、フラクション B (1.49g)、フラクション C (1.44g)、フラクション D (5.1g)、フラクション E (1.01g)、フラクション F (0.72g)、フラクション G (0.43g)) を得る。50%水-メタノールで溶出したフラクション D よりリソスペルメート B (3.2g) を得る。

【0014】初代培養肝細胞を用いた四塩化炭素 (CCl_4) 誘発肝障害モデルによる丹参の肝臓保護活性成分の単離

図1は MCI-CHP-20ゲルカラムクロマトグラフィーによる分画後の丹参各画分の in vitro における肝細胞

保護効果を示すものである。SDラット (雄7週齢) の肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝実質細胞を分離し、24時間培養した後、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の試料と 10mM CCl_4 を含む培地に交換し、1時間後に培地中の GOT 濃度を測定した。結果は CCl_4 を含む培地に交換1時間後の培地中の GPT 濃度を平均値±標準偏差として表示。対照に対する有意差、* $P<0.05$ 。最も活性の強かった Fr. D は単一の化合物でありリソスペルメート B と判明した。図1に示したように、溶出した7つのフラクションの肝臓保護活性を前述のアッセイを用いて検討した。 CCl_4 で誘発した対照群では、GOT 値は $324 \pm 58 \text{ U/L}$ であるが、フラクション C および D を 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で加えた群では、それぞれ 154 ± 33 および $138 \pm 37 \text{ U/L}$ であった。7つのフラクションの中で最も活性の強いフラクション D の活性成分は、 ^1H -および ^{13}C -NMR よりリソスペルメート B であると同定した。 ^1H -および ^{13}C -NMR はアセトン- d_6 溶媒中で測定した (図2および図3)。

【0015】図4は、初代培養肝細胞を用いた in vitro アッセイ系での CCl_4 誘発肝障害に対する丹参活性成分リソスペルメート B の効果を示す。SDラット (雄7週齢) の肝臓からコラゲナーゼ灌流法により肝実質細胞を分離し、24時間培養した後、様々な濃度のリソスペルメート B と 10mM CCl_4 を含む培地に交換し、1時間後に培地中の GOT 濃度を測定した。結果は平均値±標準偏差として表示。student's t-test を用いて生物検定を行ったところ、濃度 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の全ての群で有意差 ($P<0.05$) を認めた。図4に示した如く、 CCl_4 誘発肝障害に対してリソスペルメート B は 0.1~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で濃度依存的に有意な保護活性を示した。

【0016】図5は、 CCl_4 誘発肝障害ラットに対するリソスペルメート B の肝臓保護効果を示す。結果は7匹

のラットの平均値±標準誤差として表示。対照に対する有意差、* $P<0.05$ 、** $p<0.01$ 、*** $p<0.001$ 。様々な濃度のリソスベルメートBを CCl_4 (3ml/kg)の投与24、12および1時間前に計3回腹腔内注射した。血液試料は CCl_4 投与24時間後に採取し、血清中酵素濃度を測定した。A群：正常群、B群：対照群、C群：リソスベルメートB (50mg/kg)投与群、D群：リソスベルメートB (200mg/kg)投与群である。

【0017】図5に示した如く、正常な群の血清GPT、GOTおよびLDH値は、それぞれ 37 ± 4.9 、 74 ± 2.5 、 $156\pm24\text{U/L}$ に対して、 CCl_4 腹腔内投与後24時間目ではGPT、GOTおよびLDH値はそれぞれ 493 ± 84 、 1360 ± 86 、 1509 ± 208 であった。一方、リソスベルメートB (50mg/kg)を3回腹腔内投与した群では血清GPT、GOT、LDH値は 248 ± 58 、 621 ± 97 、 $598\pm89\text{U/L}$ であった。またリソスベルメートB (200mg/kg)投与では、GPT、GOTおよびLDH値はそれぞれ 134 ± 39 、 364 ± 79 、 $354\pm92\text{U/L}$ であり、 CCl_4 誘発肝障害に対して、リソスベルメートBは有意な保護活性を示した。

【0018】D-galactosamine/LPS誘発肝障害モデルによる評価

D-galactosamine (以下、D-galと省略する)/Lipopolysaccharide (以下、LPSと略記する)誘発肝障害モデル (J. Wang et al., Biochem. Pharm. 39, 267 (1990), A. Wendel et al., Biochem. Pharm. 35, 2115 (1986))において誘発される肝障害は、 LTD_4 や $\text{TNF-}\alpha$ 等のオータコイド、サイトカインを経由する反応であるため、免疫学的肝障害発生モデルとして臨床成績との相関性が高いと思われる。D-galactosamineは細胞内で代謝され、UDP-ガラクトサミンとなりウリジンリン酸化物 (UMP、UDP、UTP)の欠乏が起きる。このためRNA合成能が低下する他、UDP-グルコース、UDP-グルクロン酸が減少し、タンパク質および脂質代謝が阻害される結果、細胞壊死に至る。

【0019】一般にマウスはこの肝障害に対して抵抗性を示す。しかし、ガラクトサミンに感作されたマウスにEndotoxin (LPS)を微量投与すると顕著な肝障害モデルが得られる。これはLPSによって LTD_4 が誘導され、血管が一時的に虚血状態になり LTD_4 濃度の低下とともに再び血流が流れ出す時スーパーオキシドが発生することによる。即ち、スーパーオキシドにより活性化されたマクロファージ (LPS自体でも直接活性化)から分泌される $\text{TNF-}\alpha$ がD-galによって感作された細胞を破壊するのである。以上が現在考えられているD-gal/LPSによる肝障害の作用機序である (広岡慎悟ら、医薬品研究13, 1046 (198

2); Sommer B.G. et al., Transplant Proc. 11, 578 (1979); G. Tiegs et al. Biochem. Pharm. 38, 627 (1989); Keppler D. et al., Eur. J. Biochem. 10, 219 (1969))。

【0020】図6は、D-galactosamine/LPS誘発肝障害マウスに対するリソスベルメートBの肝臓保護効果を示す。結果は10匹のマウスの平均値±標準誤差として表示、対照に対する有意差* $P<0.05$ 。試料はD-galactosamine (700mg/kg)とLPS (10 $\mu\text{g/ml}$)を投与する前に各用量で経口又は腹腔内投与した。D-galactosamine/LPS投与8時間後において血液中のGOT濃度を測定した。A群：無処置群、B群：対照群、C群：リソスベルメートB、150mg/kg、1日2回一週間経口投与群、D群：リソスベルメートB、500mg/kg、1日2回一週間経口投与群、E群：リソスベルメートB、50mg/kg、2回皮下投与群である。

【0021】リソスベルメートBをddY系雄性マウス (6週齢)に皮下投与してから2、18時間経過後に、D-gal (700mg/kg)およびLPS (10 $\mu\text{g/kg}$)を同時にi.p.投与した。病態対照群には溶媒のみを投与した後、同様にD-galおよびLPSを投与した。D-gal及びLPSを投与してから8時間経過後に採血し、GPT値を測定した。D-gal/LPS誘発肝障害マウスに対するリソスベルメートBの保護効果を図6に示した。正常群では血中GPTレベルは $66\pm17\text{U/L}$ で、D-gal/LPSを処理した対照では $2452\pm524\text{U/L}$ であった。一方、D-gal/LPSを投与する2時間、8時間前にリソスベルメートB (50mg/kg)を2回皮下投与した群のGPT値は $996\pm260\text{U/L}$ であった。また、D-gal/LPSを投与する前に、リソスベルメートBを (150mg/kgあるいは500mg/kg) 1日2回1週間経口投与するとGPT値は、それぞれ 2339 ± 503 および $1184\pm256\text{U/L}$ であった。以上の結果より、リソスベルメートBはD-gal/LPS誘発肝障害に対して皮下投与では50mg/kg、経口投与では500mg/kgで有意な肝臓保護効果を示した。

【0022】リソスベルメートBのスーパーオキシドアニオンラジカル捕捉作用

XOD/xanthineによるスーパーオキシドアニオンの生成

体内で発生する活性酸素を消去するSOD (superoxide dismutase: スーパーオキシドジスムターゼ)の活性測定法として、xanthine/XODにより活性酸素を生成させ、NBT (nitroblue tetrazolium: ニトロブルーテトラゾリウム)の還元度を測定する方法を用いた。50mM Na_2CO_3 (pH 10.2)、0.2mM xanthine、0.2mM EDTA、0.1mg/ml BSA、0.15mM NBT、種々の濃度のリソスベルメートBおよび

0.1mg/ml XOD (xanthine oxidase: キサンチンオキシダーゼ) の混合物を25℃で20分間インキュベートする。6mM CuCl₂ 0.1mlを加え反応を停止させ560nmの吸光度を測定する。

【0023】図7は、リソスペルメートBのスーパーオキシドアニオンラジカル捕捉作用を示す。スーパーオキシドラジカルアニオンはNBT還元法によって検出した。反応液は50mM Na₂CO₃ buffer (pH 10.2) 0.1mM xanthine、0.1mM EDTA、50μg/ml BSA、25μg/ml NBT、0.1-50μg/ml リソスペルメートBおよび50μg/ml XODから成り、反応停止後560nmでの吸光度を測定した。その結果、リソスペルメートBはIC₅₀が2.32μg/mlの強い消去活性があることが判明した。

マクロファージ様細胞J774.1からの一酸化窒素(NO)産生に対するリソスペルメートBの効果

群	濃度 (μg/ml)	Nitrite ^{a)} (μM 10 ⁶ cells/48h) (%)	inhibition ^{b)} (%)
対照		14.6±0.8	—
リソスペルメートB	1	14.4±1.0	1.04
	10	12.8±0.8*	12.5
	100	11.4±0.3*	21.4
	500	2.3±0.2**	84.5

【0026】結果は測定結果の平均値±標準偏差、n=4、p<0.05およびp<0.001。J774.1細胞をエンドトキシン(大腸菌由来のもの、10μg/ml)および様々な濃度のリソスペルメートBと共に48時間培養した。^{a)} NO産生量は亜硝酸イオン濃度に換算して測定した。^{b)} エンドトキシン処理対照に比較したNO産生量の阻害率である。表2に示したように、リソスペルメートBは10μg/mlあるいはそれ以上の濃度でNOの産生を有意に阻害した。

【0027】図8は、J774.1細胞の生存に及ぼすリソスペルメートBの影響を示すものである。J774.1細胞は様々な濃度のリソスペルメートBと共に48時間培養した。細胞の生存率はMTT法によって測定した。他方、リソスペルメートB存在下の細胞の生存能力は、50~250μg/mlの濃度で95%、500μg/mlでは83.5%以上であった。

【0028】本発明のリソスペルメートBを肝障害の予防・治療薬として用いる場合は、製薬学的に許容される担体または賦形剤と共存させることができ、胃腸管からの呼吸に好適な形態で投与することが望ましい。例えば経口投与組成物は固体でも液体でもよく、粉末、シロップ、カプセル、粒剤、乳剤、懸濁剤、ドロップ等でもよい。この種の組成物のための担体または賦形剤は周知である。錠剤用賦形剤の例は、ラクトース、ポテトおよび可溶性澱粉、ステアリン酸マグネシウム等で、注射用担体の例は、滅菌水、生理的食塩水、アーモンド油等で、これらをアンブルに入れても、または使用前に活性物質

【0024】マクロファージ様細胞J774.1からの一酸化窒素(NO)産生に対するリソスペルメートBの効果

マクロファージ様細胞J774.1からのNO遊離作用 J774.1細胞を1×10⁶ cell/mlの濃度で24穴の培養プレートにまく。24時間前培養後に、培養液をendotoxin (10μg/ml) と種々の濃度のリソスペルメートBを含む新しい培地に交換した。上記の細胞を48時間、5%のCO₂を含んだ空气中37℃で培養する。J774.1細胞からのNOの生成はGriess反応によって測定した。

【0025】

【表2】

に加えてもよい。所望により、組成物はさらに結合剤、安定剤、乳化剤、懸濁剤、分散剤、潤滑剤、防腐剤、増量剤等の常用の材料を含んでもよい。

【0029】また、本発明のリソスペルメートBは、そのまま、あるいは丹参からの水性抽出液、及び適宜精製した状態で食品添加物として、健康食品、機能的食品等に用いることができる。

【0030】本発明に係わる肝障害の予防又は治療剤の1日投与量は、リソスペルメートBに換算して10~10000mg/成人であることが望ましい。尚、本発明のリソスペルメートBを含有する丹参は、生薬として永年種々の医療目的に一般に用いられてきたものであり、少なくとも上記の投与量では毒性は全く問題とならない。

【0031】

【実施例】

実施例1 錠剤

常法により、リソスペルメートB 100mg、乳糖1g、デンプン300mg、メチルセルロース50mg、タルク30mgを10錠の錠剤に調製して白糖で糖衣する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 丹参各画分のin vitroにおける肝細胞保護効果を示す棒グラフである。

【図2】 リソスペルメートBの¹H-NMRのチャートである。

【図3】 リソスペルメートBの¹³C-NMRのチャートである。

【図4】 CCl_4 誘発肝障害細胞に対するリソスベルメートBの効果を示す棒グラフである。

【図5】 CCl_4 誘発肝障害ラットに対するリソスベルメートBの肝臓保護効果を示す棒グラフである。

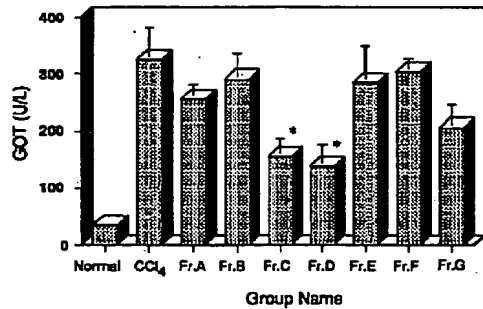
【図6】 D-galactosamine/LPS誘発肝障害マウスに対するリソスベルメートBの肝臓保護効果を示す棒

グラフである。

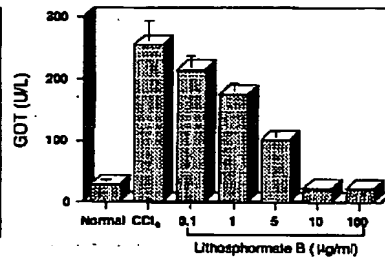
【図7】 リソスベルメートBのスーパーオキシドアニオンラジカル捕捉作用を示す棒グラフである。

【図8】 J774.1細胞の生存に及ぼすリソスベルメートBの影響を示す折れ線グラフである。

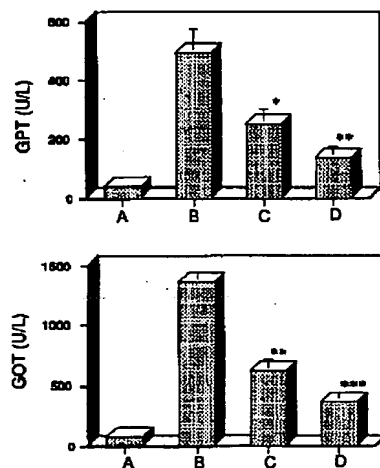
【図1】



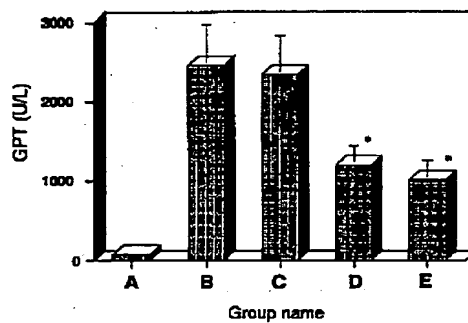
【図4】



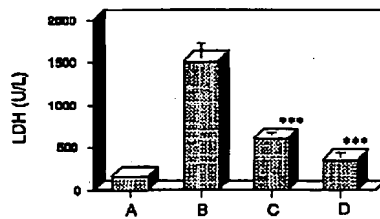
【図5】



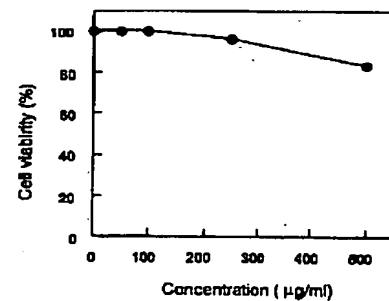
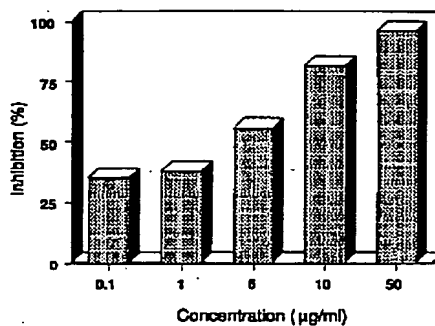
【図6】



【図7】



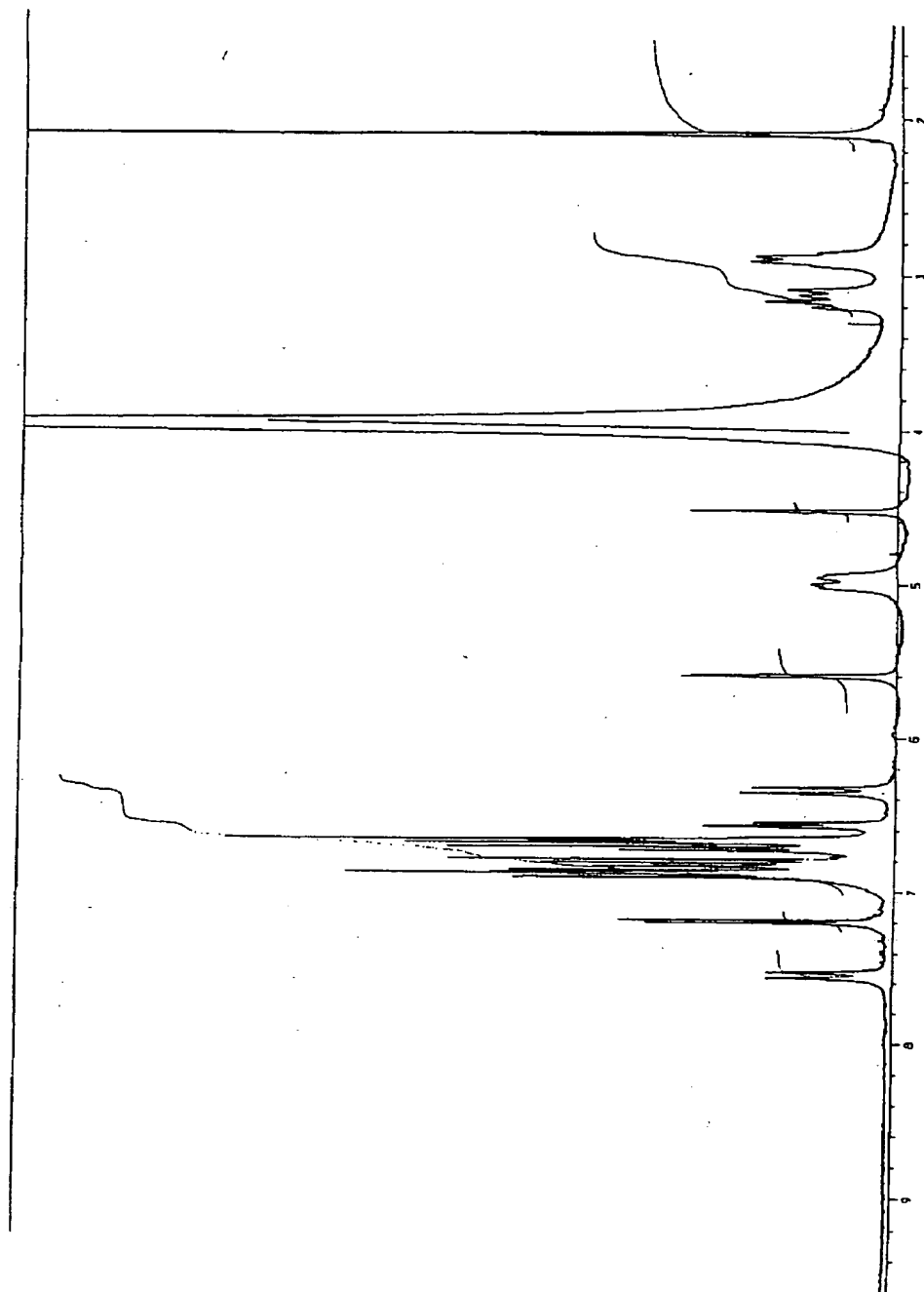
【図8】



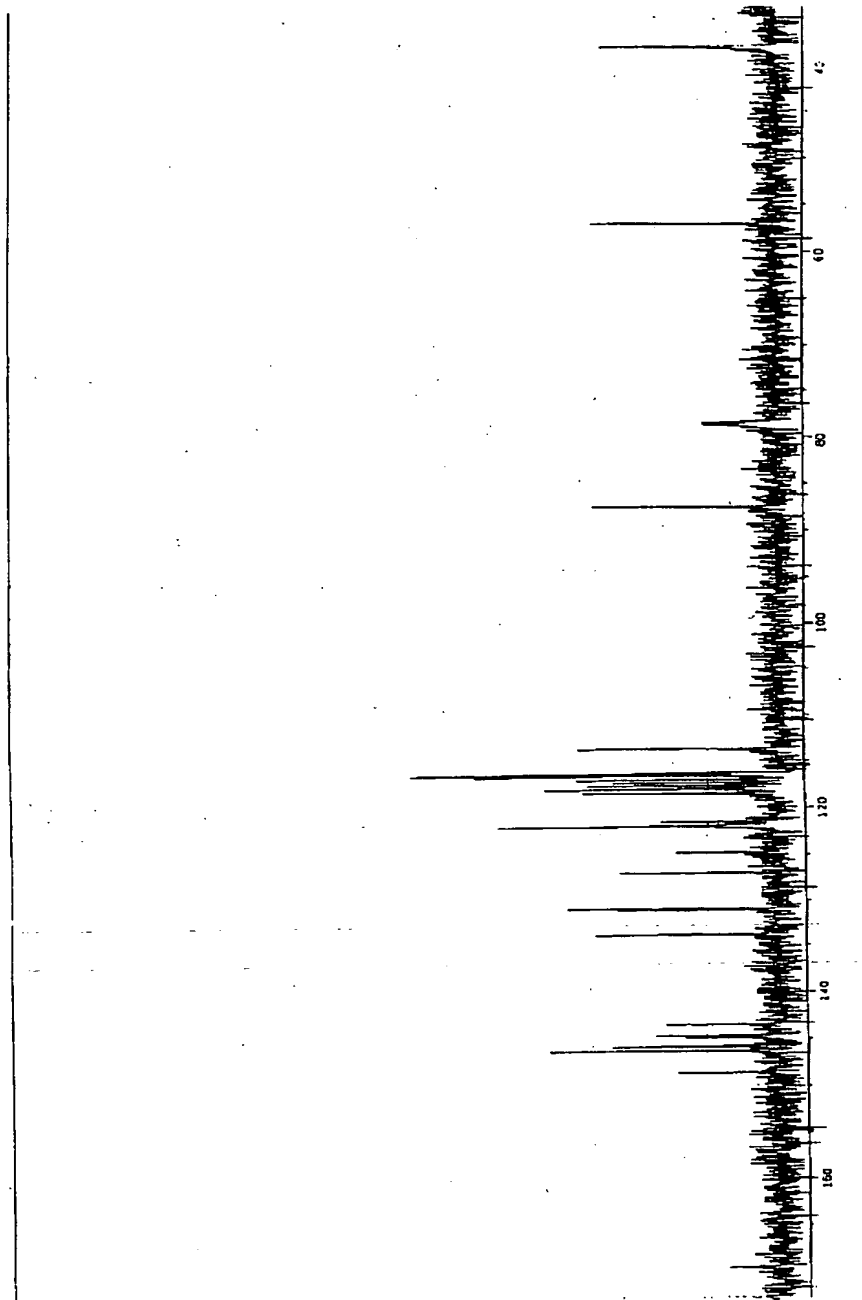
(7)

特開平9-241157

【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 門田 重利

富山県富山市五福末広町2556-4 2-

402